



IQWiG-Berichte – Nr. 1018

**Nicht medikamentöse
Interventionen bei milder
kognitiver Einschränkung und
Biomarker-Nachweis**

**Evidenzbericht zur S3-Leitlinie
Demenzen**

Evidenzbericht

Auftrag: V20-03F
Version: 1.0
Stand: 04.01.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nicht medikamentöse Interventionen bei milder kognitiver Einschränkung und Biomarker-Nachweis – Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Demenzen

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

07.07.2020

Interne Auftragsnummer

V20-03F

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jessica Metzing
- Corinna Kiefer
- Fabian Lotz
- Claudia Mischke
- Wiebke Sieben
- Dorothea Sow
- Sarah Thys

Schlagwörter: Roboter, Selbsthilfegeräte, Fallmanagement, Amyloid-Beta-Protein, Demenz, Alzheimer-Krankheit, Kognitive Dysfunktion, Systematische Übersicht

Keywords: Robotics, Self-help Devices, Case Management, Amyloid beta-Peptides, Dementia, Alzheimer Disease, Cognitive Dysfunction, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Projektverlauf	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
4 Methoden	4
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien	4
4.1.1 Population.....	4
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	4
4.1.3 Endpunkte.....	5
4.1.4 Studientypen	5
4.1.5 Studiendauer	5
4.1.6 Publikationssprache	5
4.1.7 Publikationszeitraum	5
4.1.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	6
4.1.9 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	6
4.2 Informationsbeschaffung	6
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	6
4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien	7
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	7
4.3 Informationsdarstellung und Synthese	8
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	8
4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial).....	8
4.3.3 Metaanalysen	9
4.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz	9
4.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz	9
4.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz	10
5 Ergebnisse	11
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	11
5.2 Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien	12

5.3	Übersicht der Endpunkte	20
5.4	Ergebnisse zu Endpunkten.....	21
5.4.1	Ergebnisse zum Endpunkt Kognition.....	21
5.4.2	Ergebnisse zum Endpunkt Amyloid-Veränderungen.....	24
6	Einordnung der Evidenzergebnisse	25
7	Literatur	27
8	Studienlisten	30
8.1	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	30
Anhang A – Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt		35
Anhang B – Übersicht über Autorenanfragen		38
Anhang C – Suchstrategien		39
C.1	Bibliografische Datenbanken.....	39
C.2	Studienregister	42

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	6
Tabelle 2: Studienpool der Evidenzdarstellung	12
Tabelle 3: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studie – Studiendesign RCT	13
Tabelle 4: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studie – Studiendesign NON-RCT	14
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	15
Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in den Studien.....	17
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen	19
Tabelle 8: Matrix der Endpunkte	20
Tabelle 9: Körperliche Interventionen (Aerobic-Training): Evidenzprofil für Teilaspekte des Endpunkts Kognition.....	21
Tabelle 10: Ernährungsinterventionen (PUFA in Form von Fischöl-Kapseln): Evidenzprofil für den Endpunkt Kognition	22
Tabelle 11: Multimodale Therapien (Gruppensitzungen zu kognitiver Stimulation, körperlicher Aktivität und Ernährung sowie Beratung zur Prävention): Evidenzprofil für den Endpunkt Kognition	23
Tabelle 12: Körperliche Interventionen (Aerobic-Training): Evidenzprofil für den Endpunkt Amyloid-Veränderungen.....	24
Tabelle 13: Körperliche Interventionen – CVLT-II Total Score	35
Tabelle 14: Körperliche Interventionen – CVLT-II Long delayed free Recall Score	35
Tabelle 15: Körperliche Interventionen – D-KEFS Trail Making Test Score	35
Tabelle 16: Körperliche Interventionen – D-KEFS Color-word Inhibition Score.....	35
Tabelle 17: Körperliche Interventionen – D-KEFS Letter Fluency Score.....	36
Tabelle 18: Körperliche Interventionen – D-KEFS Category Fluency Score.....	36
Tabelle 19: Ernährungsinterventionen – zusammengesetzter kognitiver Endpunkt.....	36
Tabelle 20: Multimodale Therapien – zusammengesetzter kognitiver Endpunkt.....	36
Tabelle 21: Körperliche Interventionen – mittlere kortikale 18F-Florbetapir-Aufnahme	37
Tabelle 22: Körperliche Interventionen – 18F-Florbetapir-Aufnahme des Precuneus	37
Tabelle 23: Übersicht über Autorenanfragen	38

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Amyloid-PET	Amyloid-Positronenemissionstomografie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CDR	Clinical Dementia Rating
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V.
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V.
D-KEFS	Delis-Kaplan Executive Function System
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
FDG-PET	Fluor-Desoxy-Glukose-Positronenemissionstomografie
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Bewertung von Empfehlungen, Entwicklung und Auswertung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MCI	Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung)
MRT	Magnetresonanztomografie
NON-RCT	Non randomized controlled Trial (nicht randomisierte Studie)
PICO	Population Intervention Comparison Outcomes (Akronym für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, Interventionsgruppe, Vergleichsgruppe, Endpunkte)
PUFA	Polyunsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1 Hintergrund

Auf Basis des am 01.01.2020 in Kraft getretenen Digitale-Versorgung-Gesetz (DVG) kann die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Leitlinien vorschlagen, bei denen das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß SGB V (§§ 139 a Abs. 3 Nr. 3, 139 b Abs. 6 SGB V) die Entwicklung oder Aktualisierung mit Evidenzrecherchen unterstützen soll [1].

Der vorliegende Auftrag umfasst die Beantwortung von Fragestellungen zur Aktualisierung der interdisziplinären S3-Leitlinie „Demenzen“ (Registernummer der AWMF: 038-013) [2].

2 Fragestellung

Folgende Fragestellung wird untersucht:

- Darstellung von Evidenz bezüglich der Effekte von nicht medikamentösen Interventionen im Vergleich zur Standardtherapie bei Personen mit leichter kognitiver Störung (MCI; mild cognitive impairment), bei denen ein Biomarker-Nachweis für die Alzheimer-Pathologie oder Alzheimerkrankheit vorhanden ist

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Das IQWiG wurde am 07.07.2020 vom BMG beauftragt, die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN) bei der Aktualisierung einer interdisziplinären S3-Leitlinie „Demenzen“ [2] zu unterstützen.

Insgesamt wurden 6 Population-Intervention-Comparison-Outcomes(PICO)-Fragen von den Leitlinienkoordinatoren in Abstimmung mit Patientenvertreterinnen und Patientenvertretern und mit Beratung durch die AWMF formuliert, zu denen das IQWiG jeweils einen Evidenzbericht erstellte. Diese Evidenzberichte wurden an die Koordinatoren der Leitlinienerstellung und die zuständige Ansprechpartnerin für die Leitlinie bei der AWMF jeweils nach Fertigstellung übermittelt.

Nach Abschluss aller Evidenzberichte für diesen Auftrag werden diese gemeinsam an das BMG übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

Für die auftragsgemäß zu erstellenden Evidenzberichte wurden Evidenzprofile gemäß Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [3] entwickelt. Den methodischen Vorgaben von GRADE wurde gefolgt bzw. diese wurden in Anlehnung an die Allgemeinen Methoden des IQWiG [4] konkretisiert.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

4.1.1 Population

In die Evidenzdarstellung wurden Studien mit Personen mit MCI, bei denen ein Biomarker-Nachweis für die Alzheimer-Pathologie oder Alzheimerkrankheit vorhanden ist, aufgenommen.

Ein Biomarker-Nachweis bei Personen mit MCI soll der genaueren Einschätzung des späteren Demenzrisikos dienen [5]. Der Biomarker-Nachweis erfolgt durch eine Liquoranalyse (Bestimmung von pathologischen Tau-Proteinablagerungen und Amyloid-Proteinablagerungen) oder / und eine Amyloid-Positronenemissionstomografie (Amyloid-PET; Bestimmung von Amyloid-Proteinablagerungen). Hierbei unterscheidet man zwischen 2 Risikoabschätzungen:

- 1) Ist eine Positivität von Amyloid-Proteinablagerungen erfasst worden, steigt das Risiko, eine Alzheimer-Pathologie zu entwickeln. Eine Alzheimer-Pathologie bedeutet, dass beispielsweise pathologische Proteinablagerungen bereits ersichtlich sind, aber die Personen keine klinischen Symptome aufweisen.
- 2) Ist die Positivität von Amyloid-Proteinablagerungen und Tau-Proteinablagerungen erfasst worden, steigt das Risiko, eine Alzheimererkrankung zu entwickeln. In der Literatur wird daher von Personen mit MCI mit Biomarker-Nachweis für die Alzheimer-Pathologie oder Alzheimerkrankheit gesprochen [5].

Befunde, die sich mittels Magnetresonanztomografie (MRT) oder Fluor-Desoxy-Glukose (FDG)-PET ergaben, wurden in der Berichterstellung nicht berücksichtigt.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfenden Interventionen stellten folgende nicht medikamentöse Interventionen dar:

- kognitive Interventionen
- körperliche Interventionen
- Ernährungsinterventionen
- Entspannungsverfahren
- Kombinationsansätze von diesen (multimodale Therapien)

Als Vergleichsintervention galt die Standardtherapie.

4.1.3 Endpunkte

Die Darstellung der Evidenzgrundlage für die nicht medikamentösen Interventionen erfolgte anhand von Endpunkten, die durch die Leitliniengruppe festgelegt und hinsichtlich ihrer Bedeutung für Personen mit MCI der Kategorie „kritisch für die Entscheidung“ zugeordnet wurden:

- Kognition
- Übergang zur Demenz
- Depression
- Angst
- Schlafstörungen / nächtliche Unruhe
- Apathie
- Amyloid-Veränderungen

4.1.4 Studientypen

Für den zu erstellenden Evidenzbericht wurde die folgende Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung berücksichtigt.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Evidenzdarstellung einer medizinischen Intervention.

Lagen RCTs in ausreichender Zahl und / oder Qualität für einen Vergleich nicht vor, wurden Studien niedrigerer Evidenzstufe (vergleichende Kohortenstudien) in die Evidenzdarstellung einbezogen. Ein wesentlicher Aspekt der Ergebnissicherheit bei nicht randomisierten vergleichenden Studien ist die Kontrolle für Confounder, z. B. durch multifaktorielle statistische Methoden [3].

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.7 Publikationszeitraum

Es wurden Studien mit einem Publikationsdatum ab dem Jahr 2010 in die Evidenzdarstellung eingeschlossen.

4.1.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen mussten, um in die Evidenzdarstellung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Personen mit MCI mit Biomarker-Nachweis (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit nicht medikamentösen Interventionen (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit Standardtherapie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	Endpunkte, die kritisch für die Entscheidung sind, wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientypen: RCTs und nicht randomisierte vergleichende Studien wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch (siehe auch Abschnitt 4.1.6)
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
E8	Publikationszeitraum ab 2010 wie in Abschnitt 4.1.7 definiert
Ausschlusskriterien	
A1	Setting: Das stationäre Setting wurde ausgeschlossen.
<p>a. Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [6] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [7], TREND- [8] oder STROBE-Statements [9] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich waren.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

4.1.9 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reichte es aus, wenn bei mindestens ca. 80 % der eingeschlossenen Personen diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien Subgruppenanalysen für Personen vor, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als ca. 80 % erfüllt waren, konnten ggf. unberücksichtigt bleiben.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgten Recherchen nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab 2015 eingeschränkt. Die letzte Suche fand am 06.08.2020 statt. Die Suchstrategien für die Suchen in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang C.

Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wurde geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kam, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Evidenzdarstellung verwendet werden konnte.

4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien

Bei einer systematischen Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten wurden folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister (es erfolgt eine Einschränkung auf Studienergebnisse)
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Autorenanfragen

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen wurden von 1 Person auf Studien gesichtet:

- Studienregister

Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

4.3 Informationsdarstellung und Synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für den Evidenzbericht notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergaben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben konnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen des Berichts dargestellt.

Die Extraktion erfolgte durch eine Person und wurde von einer 2. Person auf Grundlage der Studien kontrolliert.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten kritischen Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die Bewertung des Einflusses der Studienlimitationen auf die berichtsrelevanten Ergebnisse wurde in Abschnitt 4.3.2 endpunktspezifisch pro Studie beschrieben. Anschließend wurden die Informationen zu den ausgewählten Endpunkten in Evidenzprofilen zusammengeführt und analysiert [10]. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.3.3 und 4.3.4 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse konnten im Evidenzbericht unberücksichtigt bleiben, wenn ein großer Anteil der in die Auswertung eigentlich einzuschließenden Personen nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde. Für die Entscheidung hierüber wurde sich an einem Anteil von ca. 70 % orientiert, die in der Auswertung berücksichtigt sein sollten.

Die Ergebnisse konnten auch dann unberücksichtigt bleiben, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Personen zwischen den Gruppen sehr groß war. Als Orientierung für die Entscheidung diente ein Unterschied von 15 Prozentpunkten.

4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial)

Der Einfluss möglicher Studienlimitationen auf die Ergebnisse wurde endpunktspezifisch pro Studie insbesondere anhand folgender Kriterien bewertet:

- adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten Studien)
- Verblindung
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

4.3.3 Metaanalysen

Metaanalysen kamen nicht zur Anwendung.

4.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz

Alle für den Evidenzbericht relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich der Beeinflussung durch Studienlimitationen, des Risikos von Publikationsbias, der Genauigkeit und Konsistenz der Effekte, der Übertragbarkeit und der Aspekte zur Aufwertung der Qualität der Evidenz überprüft. Für jeden für die Entscheidung kritischen Endpunkt wurde eine endpunktbezogene studienübergreifende Aussage zur Qualität der Evidenz in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen und diese in eine der Stufen hohe, moderate, niedrige und sehr niedrige Qualität der Evidenz entsprechend der GRADE-Guideline eingeteilt [11]. Bei einer hohen Qualität der Evidenz kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis der vorliegenden Studien nahe am wahren Interventionseffekt liegt. Bei geringerer Qualität nimmt diese Wahrscheinlichkeit entsprechend ab.

Die Bewertung erfolgte durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Ergebnissen aus RCTs wurde im 1. Bewertungsschritt eine hohe, Ergebnissen aus Beobachtungsstudien eine niedrige Qualität der Evidenz attestiert [11]. Von dieser rein designbedingten Einschätzung ausgehend, wurde bei Studienlimitationen, einem Risiko von Publikationsbias, fehlender Genauigkeit der Effekte, inkonsistenten Effekten oder eingeschränkter Übertragbarkeit die Qualität der Evidenz abgewertet und bei (sehr) großen Effekten, einer Dosis-Wirkungs-Beziehung oder wenn die Berücksichtigung aller potenziellen Confounder zu einer Effekterhöhung / Verstärkung des beobachteten Ergebnisses führen würde, aufgewertet. Unterstützend für diese Bewertungsschritte konnten Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Alle Ab- und Aufwertungen der Qualität der Evidenz wurden durch Fußnoten gekennzeichnet.

4.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz

A: Studienlimitationen

Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden oder sehr schwerwiegenden Studienlimitationen um 1 oder 2 Stufen abgewertet, wenn starke Limitierungen in einem oder mehreren der in Abschnitt 4.3.2 genannten Kriterien das Vertrauen in die Effektschätzung beeinträchtigten. Die endpunktbezogene studienübergreifende Bewertung der Studienlimitationen erfolgte unter Berücksichtigung des Einflusses der einzelnen Studien auf die Effektschätzung für jeden Endpunkt. Gründe für eine Abwertung wurden transparent beschrieben [12].

B: Inkonsistente (heterogene) Effekte

Dieses Kriterium kam für den Evidenzbericht nicht zur Anwendung, da jeweils nur 1 Studie pro Endpunkt vorlag.

C: Indirektheit (eingeschränkte Übertragbarkeit)

Die Qualität der Evidenz wurde bei starken oder sehr starken Einschränkungen der Übertragbarkeit um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Eine eingeschränkte Übertragbarkeit konnte auf Abweichungen zwischen dem PICO und den Einschlusskriterien der Studien basieren [13].

D: Publikationsbias

Die Qualität der Evidenz wurde um 1 oder 2 Stufen abgewertet, wenn ein Publikationsbias wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich war.

Kriterien für die Annahme eines Publikationsbias umfassten eine Evidenzgrundlage, welche vorrangig auf kleinen Studien und wenigen Ereignissen beruhte, einen beobachteten Zusammenhang zwischen Größe der Effektschätzung und Studiengröße (oder Genauigkeit der Effekte) zeigte, Studienabbrüche auf der Grundlage von hohen Effektschätzungen aufwies oder Auffälligkeiten in der gesichteten Datenlage erkennen ließ [14].

E: Fehlende Genauigkeit der Effekte

Die Qualität der Evidenz wurde wegen geringer oder sehr geringer Genauigkeit der Effekte um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Maßgeblich hierfür war die Lage und Breite des 95 %-Konfidenzintervalls. Wenn für einen relativen Effekt weder eine Halbierung noch eine Verdopplung ausgeschlossen werden konnte, sollte eine Abwertung wegen (sehr) geringer Genauigkeit in Betracht gezogen werden. Gleiches traf zu, wenn das Konfidenzintervall sehr breit war, sodass weder sehr kleine noch sehr große Effekte ausgeschlossen werden konnten [15].

4.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz

Die Aspekte zur Aufwertung wurden unter Berücksichtigung der Aspekte der Abwertung bewertet.

A: Große Effekte

Die Qualität der Evidenz wurde in methodisch guten, nicht randomisierten Interventionsstudien bei großen bzw. sehr großen Effekten um 1 oder 2 Stufen aufgewertet. Eine Aufwertung um 1 Stufe war bei großen Effekten möglich, wenn beispielsweise das relative Risiko zwischen 2 und 5 bzw. zwischen 0,2 und 0,5 lag, ohne dass plausible Confounder diesen Effekt verringern konnten. Eine Aufwertung um 1 weitere Stufe konnte bei sehr großen Effekten erfolgen, wenn beispielsweise das relative Risiko über 5 bzw. unter 0,2 lag, keine relevanten Verzerrungsrisiken vorlagen und die Effekte präzise (mit hinreichend geringen Konfidenzintervallen) geschätzt werden konnten [16].

B: Dosis-Wirkungs-Beziehung

Eine weitere Bedingung für eine Heraufstufung der Qualität der Evidenz war eine Dosis-Wirkungs-Beziehung [16].

C: Confounding

Die Qualität der Evidenz wurde bei einer möglichen Verstärkung des beobachteten Ergebnisses bei Berücksichtigung aller potenziellen Confounder oder Verzerrungsquellen aufgewertet [16].

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Es wurden keine systematischen Übersichten für die weitere Berichtsbearbeitung identifiziert.

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 22.09.2020) und die Suche in Studienregistern (letzte Suche am 10.09.2020) sind in Anhang C dargestellt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, jedoch ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 8.1.

Details zu gestellten Autorenanfragen finden sich in Anhang B.

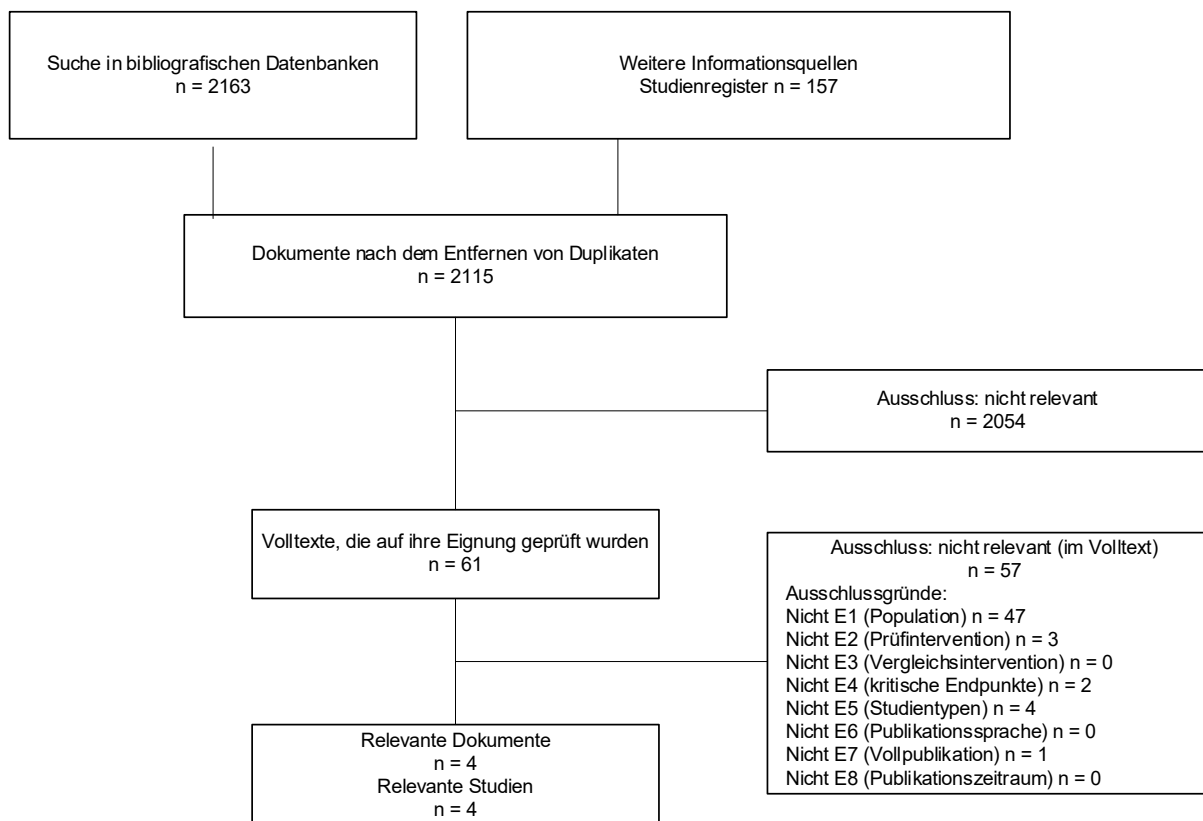


Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 4 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 2).

Tabelle 2: Studienpool der Evidenzdarstellung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern
Delrieu 2019	ja [17]	nein
Reijs 2017 ^a	ja [18]	nein
Soininen 2017 ^a	ja [19]	nein
Tarumi 2019	ja [20]	nein

a. In dieser Studie wurden keine verwertbaren Ergebnisse berichtet.

5.2 Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

2 Studien (Reijs 2017, Soininen 2017) wurden bei der Evidenzdarstellung nicht berücksichtigt, da sie keine verwertbaren Ergebnisse lieferten und Autorenanfragen unbeantwortet blieben (siehe auch Tabelle 8 sowie Anhang B). In der Studie von Reijs 2017 wurde der Effekt von Lebensstilfaktoren, einschließlich körperlicher und kognitiver Interventionen, auf den Übergang zur Demenz bei Personen mit MCI mit abnormalen Tau- und / oder Amyloidkonzentrationen untersucht, allerdings ohne verwertbare Ergebnisse zu körperlichen und kognitiven Interventionen zu berichten. In der Studie von Soininen 2017 wurden Personen mit prodromaler Alzheimerkrankheit eingeschlossen. Der Nachweis der prodromalen Alzheimerkrankheit erfolgte über MRT, FDG-PET oder eine Liquoranalyse, allerdings fehlten separate Auswertungen für Personen, die den Nachweis mittels Liquoranalyse erhielten. Diese Studien werden daher im Folgenden nicht weiter aufgeführt.

Studiendesign und Studienpopulationen

In diesem Abschnitt werden die eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Ergebnissen einschließlich der wesentlichen Charakteristika der Interventionen, der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Studienpopulationen charakterisiert.

Es wurden 2 Studien mit verwertbaren Ergebnissen eingeschlossen (Delrieu 2019, Tarumi 2019). Bei Delrieu 2019 handelt es sich um eine prospektive, nicht randomisierte Interventionsstudie und bei Tarumi 2019 um eine RCT. Die 2 Studien wurden in Frankreich [17] und den USA [20] durchgeführt. In der RCT wurden die Effekte von körperlichen Interventionen untersucht, in der prospektiven, nicht randomisierten Interventionsstudie die Effekte von Ernährungsinterventionen und multimodalen Therapien. Die Charakteristika der Studien (getrennt nach dem Studiendesign RCT und NON-RCT) sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 dargestellt. Für kognitive Interventionen und Entspannungsverfahren separat betrachtet konnten keine Studien eingeschlossen werden.

Die in der RCT bewertete körperliche Intervention umfasste in der Prüfinterventionsgruppe ein Aerobic-Training mit steigender Dauer und Anzahl der Trainingseinheiten, welches sich in Bezug auf die Intensität mit 85 % bis 90 % an der maximal erreichten Herzfrequenz orientierte. In der aktiven Kontrollgruppe wurden Übungen zum Stretching und Toning durchgeführt. Die

Häufigkeit und Dauer der Übungen zum Stretching und Toning entsprach derer des Aerobic-Programms. Die Intensität war allerdings mit unter 50 % der maximal erreichten Herzfrequenz deutlich niedriger. Ein Effekt vom Stretching und Toning kann laut Studienautoren nicht ausgeschlossen werden. Da die Intensität der Intervention als gering eingeschätzt wird und somit der Standardtherapie nahekommt (u. a. Empfehlungen zu einer gesunden Lebensweise [21]), wurde die Studie eingeschlossen.

In der prospektiven, nicht randomisierten Interventionsstudie gab es 3 Prüfinterventionsgruppen und 1 Kontrollgruppe. Die Prüfinterventionsgruppen umfassten

- 1) eine Ernährungsintervention mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) in Form von 2 Fischöl-Kapseln mit den Omega-3-Fettsäuren Docosahexaensäure und Eicosapentaensäure, die 2-mal täglich eingenommen wurden,
- 2) eine Multidomain-Intervention, die 2-stündige Gruppensitzungen zu den Themen kognitive Stimulation, körperliche Aktivität und Ernährung sowie eine zusätzliche Beratung zur Prävention umfasste ebenso wie die Gabe von Placebo (2 Kapseln aus aromatisiertem Paraffinöl, 2-mal täglich eingenommen) und
- 3) eine Kombination aus Multidomain-Intervention und PUFA-Gabe.

In der Kontrollgruppe wurde ein Placebo (2 Kapseln aus aromatisiertem Paraffinöl, 2-mal täglich eingenommen) verabreicht.

Tabelle 3: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studie – Studiendesign RCT

Studie	Studien- design	Personenzahl (randomisiert) N	Intervention N	Vergleich N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studien- dauer
Körperliche Interventionen						
Tarumi 2019	RCT	70 patients with amnesic mild cognitive impairment (36 patients with positive Amyloid-Scan)	31 patients assigned to aerobic exercise training intervention (17 patients with positive Amyloid-Scan)	39 patients assigned to stretching and toning intervention (19 patients with positive Amyloid Scan)	Recruitment was conducted in the Dallas-Fort Worth metropolitan area using community-based advertisements and through the University of Texas Southwestern Medical Center Alzheimer's Disease Center. Recruitment was conducted from June 2010 to June 2014, and data collection was completed in September 2016.	12 months
Alle Angaben in der Tabelle sind Direktzitate. N: Anzahl randomisierter Personen; RCT: Randomized Controlled Trial						

Tabelle 4: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studie – Studiendesign NON-RCT

Studie	Studien- design	Personenzahl N	Intervention N	Vergleich N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studien- dauer
Ernährungsinterventionen						
Delrieu 2019	NON- RCT	269 subjects (102 amyloid- positive, 167 amyloid- negative)	60 subjects with omega-3 intervention (28 amyloid-positive, 32 amyloid- negative)	69 subjects with placebo (35 amyloid- positive, 34 amyloid- negative)	Subjects of the MAPT study enrolled in 10 centers close to nuclear medicine departments with amyloid PET imaging facilities (Bordeaux, Limoges, Montpellier, Nice, Toulouse)	36 months
					Subjects were enrolled between July 12, 2010 and November 12, 2012.	
Multimodale Therapien						
Delrieu 2019	NON- RCT	269 subjects (102 amyloid- positive, 167 amyloid- negative)	68 subjects with multidomain intervention + placebo (23 amyloid positive, 45 amyloid- negative)	69 subjects with placebo (35 amyloid- positive, 34 amyloid- negative)	Subjects of the MAPT study enrolled in 10 centers close to nuclear medicine departments with amyloid PET imaging facilities (Bordeaux, Limoges, Montpellier, Nice, Toulouse)	36 months
					Subjects were enrolled between July 12, 2010 and November 12, 2012.	
			72 subjects with multidomain + omega-3 intervention (16 amyloid-positive, 56 amyloid- negative)			
Alle Angaben in der Tabelle sind Direktzitate. MAPT: Multidomain Alzheimer's Preventive Trial; N: Anzahl eingeschlossener Personen; NON-RCT: nicht randomisierte Studie; PET: positron emission tomography						

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Körperliche Interventionen		
Tarumi 2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ The dose and intensity of the aerobic exercise training (AET) program were based on each individual's fitness level assessed with peak oxygen uptake (VO₂) testing, and progressively increased as participants adapted to previous workloads. ▪ Specifically, the program started with a frequency of 3 exercise sessions per week for 25–30 minutes per session at the intensity of 75–85 % of maximal heart rate that was measured during peak VO₂ test at baseline. ▪ At week 11, participants started alternating between 3 and 4 exercise sessions per week for 30–35 minutes per session, and at the weeks in which they performed 3 exercise sessions per week, a high intensity exercise session was introduced which consists of 30 minutes of walking at the intensity of 85–90 % of maximal heart rate. ▪ After week 26, participants performed 4–5 exercise sessions per week for 30–40 minutes, including two high intensity sessions. Each exercise session included a 5-minute warm-up and a 5-minute cool-down. ▪ Any modes of aerobic exercise were allowed as long as they maintained the prescribed training dose and intensity, as monitored by changes in heart rate during each of the exercise sessions. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stretching and Toning (SAT) exercise was used as an active control group to keep participants engaged with the same level of attention received from the investigators as those for the AET group. ▪ The frequency and duration of SAT program were the same as the AET program. A SAT routine that focuses on the upper and lower body was used. ▪ Participants were asked to keep their heart rate below 50 % of maximal heart rate during each session. ▪ At week 19, we introduced a second set of full body stretches that are more advanced than the previous set. ▪ At week 26, we introduced a set of low resistance theraband exercise that focuses on strengthening the upper and lower body.
Ernährungsinterventionen		
Delrieu 2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Participants took two capsules of the polyunsaturated fatty acids daily (in a single dose, preferably at the same time each day and with food). ▪ The active supplement used was VO137, an oil mixture containing natural fish oil with a minimum of 65 % docosahexaenoic acid (DHA) and a maximum of 15 % eicosapentaenoic acid (EPA). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Participants took two capsules of the placebo daily (in a single dose, preferably at the same time each day and with food). ▪ The placebo capsules contained flavored paraffin oil.

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Multimodale Therapien	
Delrieu 2019	<p>multidomain intervention + placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ The multidomain intervention (MI) consisted of 2-hour group sessions focusing on three domains (cognitive stimulation, physical activity, and nutrition) and a preventive consultation at baseline and at 12 and 24 months. ▪ Each session included 60 min of cognitive training (reasoning and memory training), 45 min of advice about and demonstrations of physical activity, and 15 min of nutritional advice. ▪ Frequency and number of MI sessions: 12 sessions of 2-hours in the first two months, 1 session of 1-hour per month to reinforce the key messages. 2 sessions of 2-hours at 12 and 24 months. ▪ Participants took two capsules of the placebo daily (in a single dose, preferably at the same time each day and with food). ▪ The placebo capsules contained flavored paraffin oil. <p>multidomain intervention + omega-3: for multidomain intervention: see above</p> <p>omega-3 intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Participants took two capsules of the polyunsaturated fatty acids daily (in a single dose, preferably at the same time each day and with food). ▪ The active supplement used was VO137, an oil mixture containing natural fish oil with a minimum of 65 % DHA and a maximum of 15 % EPA.
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Participants took two capsules of the placebo daily (in a single dose, preferably at the same time each day and with food). ▪ The placebo capsules contained flavored paraffin oil. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Participants took two capsules of the placebo daily (in a single dose, preferably at the same time each day and with food). ▪ The placebo capsules contained flavored paraffin oil.
<p>Alle Angaben in der Tabelle sind Direktzitate. AET: aerobic exercise training; DHA: docosahexaenoic acid; EPA: eicosapentaenoic acid; MI: multidomain intervention; SAT: stretching and toning; VO₂: oxygen uptake</p>	

In die RCT wurden insgesamt 70 Personen mit amnestischer MCI eingeschlossen, davon waren 36 Personen Amyloid-positiv. In die Evidenzdarstellung flossen nur die Ergebnisse der Amyloid-positiven Personen ein.

In der prospektiven, nicht randomisierten Interventionsstudie bestand das Studienkollektiv aus 102 Amyloid-positiven und 167 Amyloid-negativen älteren (≥ 70 Jahre) Personen, die mindestens 1 der folgenden 3 Kriterien erfüllten: spontane Gedächtnisbeschwerden, Einschränkungen in einer instrumentellen Aktivität des täglichen Lebens oder langsamer Gang. Für die Evidenzdarstellung wurden ausschließlich die Amyloid-positiven Personen berücksichtigt. Von den Amyloid-positiven Personen wiesen 57 Personen ein Clinical Dementia Rating (CDR) von 0 und 45 Personen ein CDR von 0,5 auf. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Ein- und Ausschlusskriterien für Personen in den Studien. Eine Übersicht der wichtigsten Charakteristika der Studienpopulationen ist Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in den Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Körperliche Interventionen		
Tarumi 2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inclusion criteria were men and women aged 55–80 years with aMCI. ▪ These criteria were used because in this age range, the prevalence of MCI starts increasing and our previous studies have confirmed safety for conducting exercise training intervention in older adults. ▪ An initial telephone interview was conducted to ask potential participants if they had 1) memory concerns, 2) progressive memory decline, and 3) habitual exercise engagement. ▪ Subsequently, those individuals who had memory concerns and did not exercise regularly were asked to visit the clinical office for further screening. ▪ The diagnosis of aMCI was based on Petersen criteria, as modified by the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative project (http://adni-info.org). ▪ All subjects had a global Clinical Dementia Rating (CDR) scale of 0.5 with a score of 0.5 in the memory category, in addition to objective memory loss as indicated by education-adjusted scores on the Logical Memory subtest of the Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R), and a Mini-Mental State Exam (MMSE) score between 24 and 30. ▪ Clinical evaluation was further performed according to the recommendations from the Alzheimer’s Disease Cooperative Study (http://adni-info.org). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ To focus upon the prevention of Alzheimer’s disease (AD) dementia, we excluded those who have already been diagnosed with AD or other types of dementia or have major neurological, vascular, or psychiatric disorders such as stroke and psychosis. ▪ In addition, participation in regular exercise within the last 2 years, sleep disorders including clinically diagnosed or self-reported sleep apnea, uncontrolled hypertension, diabetes, and a history of smoking within the past 2 years were excluded. ▪ Severe obesity with body mass index $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ was also excluded to safely implement exercise training program. ▪ To ensure physical activity level before enrollment, each of the aMCI patients wore an Actical accelerometer for 1 week (Actical, Philips Respironics, USA), and those patients who spent > 90 minutes of moderate-to-vigorous physical activity ($> 4.0 \text{ METs}$) per week were also excluded.

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in den Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Ernährungsinterventionen und multimodale Therapien		
Delrieu 2019 ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ subjects of both sex, aged of 70 years or over ▪ subjects with at least one of the following frailty criteria: a subjective memory complaint, expressed to their attending physician, an inability to perform one of instrumental activities of daily living, a slow walking with a speed ≤ 0.77 m/s, i. e. 5 seconds to walk 4 meters ▪ subjects with an MMSE score of greater than or equal to 24 ▪ subjects capable of understanding the protocol, complying with its requirements and attending the study visits ▪ subjects with sufficient availability to take part in the multi-domain intervention programme ▪ subjects who, in the opinion of the investigator, are liable to comply with the treatment during the study ▪ subjects capable of giving their written informed consent ▪ covered by a health insurance system 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Criteria related to diseases: <ul style="list-style-type: none"> ▫ known presence of dementia or Alzheimer's disease (DSM IV criteria) ▫ deterioration in global cognitive function (MMSE < 24) ▫ dependency for basic activities of daily living (ADL < 6) ▫ presence of serious diseases, which could be life-threatening in the short term ▫ history or presence of any disease that could compromise the subject's participation in the multi-domain intervention sessions ▪ Criteria related to treatments: <ul style="list-style-type: none"> ▫ taking of supplements containing omega-3 (apart from food) within the past 6 months and / or taking omega-3 at inclusion ▪ Criteria related to subjects: <ul style="list-style-type: none"> ▫ visual or hearing impairments incompatible with performance and / or interpretation of the neuropsychological tests ▫ history or presence of any previous pathologies that could, in the opinion of the investigator, interfere with the results of the study or expose the subject to an additional risk ▫ subjects deprived of their freedom by administrative or judicial decision, or under guardianship or admitted to a healthcare or social institution ▫ participation in another clinical study in the previous month or participation scheduled during the study
<p>a. Angaben zu den Ein- und Ausschlusskriterien entstammen dem Studienprotokoll der Multidomain-Alzheimer's-Preventive-Trial(MAPT)-Studie (NCT00672685, siehe unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00672685).</p> <p>Alle Angaben in der Tabelle sind Direktzitate.</p> <p>AD: Alzheimer's disease; ADL: activities of daily living; aMCI: amnesic mild cognitive impairment; CDR: Clinical Dementia Rating; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; MCI: mild cognitive impairment; METs: metabolic equivalent of task; MMSE: Mini-Mental State Exam; WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised</p>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	Intervention	Vergleich
Körperliche Interventionen		
Tarumi 2019		
N (alle randomisierten Personen)	31	39
Alter [Jahre] MW (SD)	64 (6)	65 (7)
Geschlecht [w / m] %	61 / 39	62 / 38
Amyloid-Scan n (%)	20 (64,5)	22 (56,4)
Amyloid-Positiv n (%)	17 (85,0)	19 (86,4)
Studienabbrecher n (%)	11 (35,5)	11 (28,2)
Ernährungsinterventionen		
Delrieu 2019		
N	28	35
Alter [Jahre] MW (SD)	75 (5)	75 (5)
Geschlecht [w / m] %	57 / 43	60 / 40
CDR Score [0 / 0,5] %	54 / 46	46 / 54
SUV MW (SD)	1,4 (0,1)	1,4 (0,2)
Studienabbrecher n (%)	3 (10,7)	6 (17,1)
Multimodale Therapien		
Delrieu 2019		
Multidomain-Intervention + Placebo		siehe Vergleichsgruppe der Ernährungsintervention
N	23	
Alter [Jahre] MW (SD)	73 (3)	
Geschlecht [w / m] %	65 / 35	
CDR Score [0 / 0,5] %	48 / 52	
SUV MW (SD)	1,3 (0,1)	
Studienabbrecher n (%)	2 (8,7)	
Multidomain- + Omega-3-Intervention		siehe Vergleichsgruppe der Ernährungsintervention
N	16	
Alter [Jahre] MW (SD)	74 (4)	
Geschlecht [w / m] %	56 / 44	
CDR Score [0 / 0,5] %	94 / 6	
SUV MW (SD)	1,3 (0,1)	
Studienabbrecher n (%)	2 (12,5)	
CDR: Clinical Dementia Rating Score; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Personen; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUV: Standardized Uptake Values; w: weiblich; vs.: versus		

5.3 Übersicht der Endpunkte

Tabelle 8 zeigt die Übersicht zu den Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Matrix der Endpunkte

Studie	Endpunkte						
	Kognition	Übergang zur Demenz	Depression	Angst	Schlafstörungen / nächtliche Unruhe	Apathie	Amyloid-Veränderungen
Kognitive Interventionen							
Reijs 2017	–	○	–	–	–	–	–
Körperliche Interventionen							
Reijs 2017	–	○	–	–	–	–	–
Tarumi 2019	●	–	–	–	–	–	●
Ernährungsinterventionen							
Delrieu 2019	●	–	–	–	–	–	–
Soininen 2017	○	○	–	–	–	–	–
Multimodale Therapien							
Delrieu 2019	●	–	–	–	–	–	–
●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für den Evidenzbericht verwertbar (siehe Abschnitt 5.2). –: Der Endpunkt wurde nicht erhoben.							

5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

5.4.1 Ergebnisse zum Endpunkt Kognition

Tabelle 9: Körperliche Interventionen (Aerobic-Training): Evidenzprofil für Teilaspekte des Endpunkts Kognition

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	Qualität ^b
Studien-design, N	Studienlimitationen ^a	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren			
Gedächtnisfunktion (CVLT-II Total Score^c)									
RCT, 1	sehr schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	schwerwiegend ^e	unentdeckt	schwerwiegend ^f	keine	10; 13	0,8 [-9,7; 11,3]	sehr niedrig
Gedächtnisfunktion (CVLT-II Long delayed free Recall Score^c)									
RCT, 1	sehr schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	schwerwiegend ^e	unentdeckt	schwerwiegend ^f	keine	10; 13	-0,4 [-2,4; 1,6]	sehr niedrig
Exekutivfunktion (D-KEFS Trail Making Test Score^c)									
RCT, 1	sehr schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	schwerwiegend ^e	unentdeckt	schwerwiegend ^f	keine	10; 11	-0,1 [-2,6; 2,4]	sehr niedrig
Exekutivfunktion (D-KEFS Color-word Inhibition Score^c)									
RCT, 1	sehr schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	schwerwiegend ^e	unentdeckt	schwerwiegend ^f	keine	10; 9	-0,6 [-1,6; 0,4]	sehr niedrig
Exekutivfunktion (D-KEFS Letter Fluency Score^c)									
RCT, 1	sehr schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	schwerwiegend ^e	unentdeckt	schwerwiegend ^f	keine	10; 11	2,0 [0,04; 4,0]	sehr niedrig
Exekutivfunktion (D-KEFS Category Fluency Score^c)									
RCT, 1	sehr schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	schwerwiegend ^e	unentdeckt	schwerwiegend ^f	keine	10; 11	0,7 [-1,3; 2,7]	sehr niedrig
<p>a. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>b. Unter Qualität wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Spannweite des Scores ist unbekannt.</p> <p>d. Unter anderem unklar, ob die Randomisierung für die relevante Teilpopulation aufrechterhalten wurde, da der Amyloid-Scan erst 1 Jahr nach Studienbeginn aufgrund zusätzlich erhaltener Finanzierung durchgeführt wurde und Angaben dazu fehlen, welche Einschlusskriterien für den Amyloid-Scan vorlagen und wie die Personen mit Amyloid-Scan auf die Prüfinterventions- und die Vergleichsgruppe aufgeteilt wurden. Außerdem fehlen Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und es gibt keine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Abwertung um 2 Kategorien.</p> <p>e. Ein Effekt der Vergleichsintervention, der über einen Placeboeffekt hinausgeht, kann nicht ausgeschlossen werden. Abwertung um 1 Kategorie.</p> <p>f. Sehr geringe Fallzahl. Abwertung um 1 Kategorie.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; CVLT-II: California Verbal Learning Test – Second Edition; D-KEFS: Delis-Kaplan Executive Function System; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: Randomized Controlled Trial</p>									

Tabelle 10: Ernährungsinterventionen (PUFA in Form von Fischöl-Kapseln): Evidenzprofil für den Endpunkt Kognition

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	Qualität ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^a	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren			
Zusammengesetzter kognitiver Score^c									
NON-RCT, 1	schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	schwerwiegend ^e	unentdeckt	schwerwiegend ^f	keine	26; 31	0,18 [-0,09; 0,46]	sehr niedrig
<p>a. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>b. Unter Qualität wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Der zusammengesetzte kognitive Score wurde gebildet, indem die standardisierten Z-Scores (unter Verwendung der Mittelwerte bei Studienbeginn und Standardabweichungen) von 4 kognitiven Tests addiert und die Summe durch 4 geteilt wurde. Bei den 4 kognitiven Tests handelte es sich um: Free and Cued Selective Reminding (FCRST) test score (free recall + total recall), Mini-Mental State Examination (MMSE) orientation score, Wais-R score (Digit Substitution Symbol test), Category Naming Test (CNT) score.</p> <p>d. Unter anderem Unterschiede zu Baseline zwischen den Gruppen und keine adjustierte Auswertung für die Effektschätzung. Abwertung um 1 Kategorie.</p> <p>e. Das Studienkollektiv umfasste sowohl Personen mit einem CDR = 0 als auch Personen mit einem CDR = 0,5. Separate Auswertungen für Personen mit einem CDR = 0,5 fehlten. Abwertung um 1 Kategorie.</p> <p>f. Sehr geringe Fallzahl. Abwertung um 1 Kategorie.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; CDR: Clinical Dementia Rating Score; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; NON-RCT: nicht randomisierte Studie; PUFA: mehrfach ungesättigte Fettsäuren</p>									

Tabelle 11: Multimodale Therapien (Gruppensitzungen zu kognitiver Stimulation, körperlicher Aktivität und Ernährung sowie Beratung zur Prävention): Evidenzprofil für den Endpunkt Kognition

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	Qualität ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^a	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren			
Zusammengesetzter kognitiver Score^c									
Multidomain-Intervention plus Placebo									
NON-RCT, 1	sehr schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	schwerwiegend ^e	unentdeckt	schwerwiegend ^f	keine	22; 31	0,47 [0,18; 0,76]	sehr niedrig
Multidomain-Intervention plus PUFA (Fischöl-Kapseln)									
NON-RCT, 1	sehr schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	schwerwiegend ^e	unentdeckt	schwerwiegend ^f	keine	16; 31	0,71 [0,38; 1,04]	sehr niedrig
<p>a. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>b. Unter Qualität wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Der zusammengesetzte kognitive Score wurde gebildet, indem die standardisierten Z-Scores (unter Verwendung der Mittelwerte bei Studienbeginn und Standardabweichungen) von 4 kognitiven Tests addiert und die Summe durch 4 geteilt wurde. Bei den 4 kognitiven Tests handelte es sich um: Free and Cued Selective Reminding (FCRST) test score (free recall + total recall), Mini-Mental State Examination (MMSE) orientation score, Wais-R score (Digit Substitution Symbol test), Category Naming Test (CNT) score.</p> <p>d. Unter anderem Unterschiede zu Baseline zwischen den Gruppen, fehlende Verblindung und keine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Abwertung um 2 Kategorien.</p> <p>e. Das Studienkollektiv umfasste sowohl Personen mit einem CDR = 0 als auch Personen mit einem CDR = 0,5. Separate Auswertungen für Personen mit einem CDR = 0,5 fehlten. Abwertung um 1 Kategorie.</p> <p>f. Sehr geringe Fallzahl. Abwertung um 1 Kategorie.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; CDR: Clinical Dementia Rating Score; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; NON-RCT: nicht randomisierte Studie; PUFA: mehrfach ungesättigte Fettsäuren</p>									

5.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt Amyloid-Veränderungen

Tabelle 12: Körperliche Interventionen (Aerobic-Training): Evidenzprofil für den Endpunkt Amyloid-Veränderungen

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	Qualität ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^a	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren			
Mittlere kortikale 18F-Florbetapir-Aufnahme^c (SUVR)									
RCT, 1	sehr schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	schwerwiegend ^e	unentdeckt	schwerwiegend ^f	keine	10; 11	0,03 [-0,003; 0,06]	sehr niedrig
18F-Florbetapir-Aufnahme des Precuneus^c (SUVR)									
RCT, 1	sehr schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	schwerwiegend ^e	unentdeckt	schwerwiegend ^f	keine	10; 11	0,01 [-0,05; 0,08]	sehr niedrig
<p>a. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>b. Unter Qualität wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Bildbefund; die Patientenrelevanz und Validität des Befunds wurde vom IQWiG nicht überprüft</p> <p>d. Unter anderem unklar, ob die Randomisierung für die relevante Teilpopulation aufrechterhalten wurde, da der Amyloid-Scan erst 1 Jahr nach Studienbeginn aufgrund zusätzlich erhaltener Finanzierung durchgeführt wurde und Angaben dazu fehlen, welche Einschlusskriterien für den Amyloid-Scan vorlagen und wie die Personen mit Amyloid-Scan auf die Prüfinderventions- und die Vergleichsgruppe aufgeteilt wurden. Außerdem fehlen Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und es gibt keine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Abwertung um 2 Kategorien.</p> <p>e. Ein Effekt der Vergleichsintervention, der über einen Placeboeffekt hinausgeht, kann nicht ausgeschlossen werden. Abwertung um 1 Kategorie.</p> <p>f. Sehr geringe Fallzahl. Abwertung um 1 Kategorie.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinderventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUVR: Standardized Uptake Value Ratio</p>									

6 Einordnung der Evidenzergebnisse

Studienpool

Für die untersuchte Fragestellung konnten nur wenige Studien identifiziert werden. Personen mit MCI stellen eine heterogene Population dar. Mit Biomarkern, die es ermöglichen sollen, Personen mit MCI mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz frühzeitig zu erkennen, soll der Weg geebnet werden, Präventionsmaßnahmen gezielt an Hochrisikopersonen zu adressieren. Die Biomarker für die Alzheimerkrankheit werden in Marker für die Amyloid-Pathologie, für die Tau-Pathologie und für die Neurodegeneration unterschieden [22]. Für die vorliegende Fragestellung wurden lediglich Studien mit Personen mit MCI eingeschlossen, bei denen ein Biomarker-Nachweis für die Alzheimer-Pathologie oder Alzheimerkrankheit durch eine Liquoranalyse (Bestimmung von pathologischen Tau-Proteinablagerungen und Amyloid-Proteinablagerungen) oder /und eine Amyloid-PET (Bestimmung von Amyloid-Proteinablagerungen) vorhanden war. Die klar begrenzte Definition der Studienpopulation führte zu einer deutlichen Reduktion des Studienpools (siehe auch Abschnitt 8.1).

2 der eingeschlossenen Studien lieferten keine verwertbaren Ergebnisse und konnten somit nicht für die Evidenzdarstellung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.2). Die RCT von Soininen 2017 beispielsweise schloss 311 Personen mit prodromaler Alzheimerkrankheit ein, von denen 94 Personen den gemäß den Einschlusskriterien geforderten Biomarker-Nachweis der Amyloid-Positivität mittels Liquoranalyse aufwiesen. Allerdings fehlten separate Auswertungen für diese Personengruppe. In zukünftigen Studien ist es wünschenswert, dass solche separaten Auswertungen zur Verfügung gestellt werden, um u. a. mehr Daten über die verschiedenen Biomarker für die gezielte Auswahl von Hochrisikopersonen für Präventionsmaßnahmen zu gewinnen.

Ergebnis der Evidenzdarstellungen

Der Endpunkt Kognition wurde bei Tarumi 2019 über die Teilaspekte Gedächtnisfunktion und Exekutivfunktionen und bei Delrieu 2019 über einen zusammengesetzten kognitiven Scorewert abgebildet. Bei Tarumi 2019 führte das Aerobic-Training im Vergleich zu Stretching & Toning zu einer Verbesserung der Exekutivfunktion gemessen anhand des Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) Letter Fluency Score. Bei Delrieu 2019 besserten die Multidomain-Intervention und Placebo sowie die Multidomain-Intervention in Kombination mit PUFA im Vergleich zu Placebo den zusammengesetzten kognitiven Score. Die Qualität der Evidenz wurde jeweils als sehr niedrig bewertet. Das bedeutet, dass das Gesamtvertrauen in die Effektschätzungen als sehr niedrig bewertet wird und der wahre Effekt wahrscheinlich relevant verschieden von der Effektschätzung ist. Die Abstufungen der Evidenz basierten vorrangig auf schwerwiegenden bis sehr schwerwiegenden Studienlimitationen und schwerwiegenden Einschränkungen der Übertragbarkeit.

Für den Endpunkt Amyloid-Veränderungen wurden bei Tarumi 2019 die mittlere kortikale 18F-Florbetapir-Aufnahme und die 18F-Florbetapir-Aufnahme des Precuneus bestimmt. Amyloid-

Veränderungen sind Bildbefunde; die Patientenrelevanz und Validität dieser Befunde wurde vom IQWiG nicht überprüft. Die Qualität der Evidenz für diese Bildbefunde wurde als sehr niedrig bewertet, sodass folglich das Gesamtvertrauen in die Effektschätzungen als sehr niedrig bewertet wird und der wahre Effekt wahrscheinlich relevant verschieden von der Effektschätzung ist. Die Abstufungen der Evidenz basierten vorrangig auf sehr schwerwiegenden Studienlimitationen und schwerwiegenden Einschränkungen der Übertragbarkeit.

7 Literatur

1. Bundestag. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG). Bundesgesetzblatt 2019; 49: 2562-2584.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Demenzen: angemeldetes Leitlinienvorhaben [online]. 2020 [Zugriff: 07.08.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/038-013.html>.
3. Schönemann H, Brožek J, Guyatt G et al. GRADE handbook [online]. 2013 [Zugriff: 07.08.2020]. URL: <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 25.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf.
5. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018; 14(4): 535-562. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
6. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 1995 [Zugriff: 12.12.2019]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
7. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
8. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366. <https://dx.doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
9. Von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N et al. GRADE guidelines; 12: preparing summary of findings tables; binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013; 66(2): 158-172. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.01.012>.
11. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ et al. GRADE guidelines; 3: rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 401-406. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G et al. GRADE guidelines; 4: rating the quality of evidence; study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 407-415. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017>.

13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines; 8: rating the quality of evidence; indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1303-1310.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V et al. GRADE guidelines; 5: rating the quality of evidence; publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1277-1282.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011>.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines; 6: rating the quality of evidence; imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1283-1293.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S et al. GRADE guidelines; 9: rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1311-1316.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>.
17. Delrieu J, Payoux P, Carrie I et al. Multidomain intervention and/or omega-3 in nondemented elderly subjects according to amyloid status. *Alzheimer's & Dementia* 2019; 15(11): 1392-1401. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2019.07.008>.
18. Reijls BLR, Vos SJB, Soininen H et al. Association between later life lifestyle factors and Alzheimer's disease biomarkers in non-demented individuals: a longitudinal descriptive cohort study. *Journal of Alzheimer's Disease* 2017; 60(4): 1387-1395.
<https://dx.doi.org/10.3233/jad-170039>.
19. Soininen H, Solomon A, Visser PJ et al. 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurology* 2017; 16(12): 965-975.
[https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30332-0](https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30332-0).
20. Tarumi T, Rossetti H, Thomas BP et al. Exercise training in amnesic mild cognitive impairment: a one-year randomized controlled trial. *Journal of Alzheimer's Disease* 2019; 71(2): 421-433. <https://dx.doi.org/10.3233/jad-181175>.
21. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90(3): 126-135. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000004826>.
22. Rostamzadeh A, Jessen F. Früherkennung der Alzheimer-Krankheit und Demenzprädiktion bei Patienten mit leichter kognitiver Störung: Zusammenfassung aktueller Empfehlungen. *Nervenarzt* 2020. <https://dx.doi.org/10.1007/s00115-020-00907-y>.
23. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

24. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions; version 6; technical supplement to chapter 4: searching for and selecting studies [online]. 2019 [Zugriff: 15.01.2020]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.

25. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. Res Synth Methods 2020. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.

8 Studienlisten

8.1 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Anderson-Hanley C, Barcelos NM, Zimmerman EA, Gillen RW, Dunnam M, Cohen BD et al. The Aerobic and Cognitive Exercise Study (ACES) for community-dwelling older adults with or at-risk for Mild Cognitive Impairment (MCI): neuropsychological, neurobiological and neuroimaging outcomes of a randomized clinical trial. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 76.
2. Anderson-Hanley C, Stark J, Wall KM, VanBrakle M, Michel M, Maloney M et al. The interactive Physical and Cognitive Exercise System (iPACES TM): effects of a 3-month in-home pilot clinical trial for mild cognitive impairment and caregivers. *Clin Interv Aging* 2018; 13: 1565-1577.
3. Baker LD, Bayer-Carter JL, Skinner J, Montine TJ, Cholerton BA, Callaghan M et al. High-intensity physical activity modulates diet effects on cerebrospinal amyloid-beta levels in normal aging and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2012; 28(1): 137-146.
4. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol* 2010; 67(1): 71-79.
5. Barban F, Annicchiarico R, Pantelopoulos S, Federici A, Perri R, Fadda L et al. Protecting cognition from aging and Alzheimer's disease: a computerized cognitive training combined with reminiscence therapy. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016; 31(4): 340-348.
6. Bayer-Carter JL, Green PS, Montine TJ, VanFossen B, Baker LD, Watson GS et al. Diet intervention and cerebrospinal fluid biomarkers in amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2011; 68(6): 743-752.
7. Buschert VC, Friese U, Teipel SJ, Schneider P, Merensky W, Rujescu D et al. Effects of a newly developed cognitive intervention in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: a pilot study. *J Alzheimers Dis* 2011; 25(4): 679-694.
8. Buschert VC, Giegling I, Teipel SJ, Jolk S, Hampel H, Rujescu D et al. Long-term observation of a multicomponent cognitive intervention in mild cognitive impairment. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(12): e1492-1498.
9. Casoli T, Giuli C, Baliotti M, Giorgetti B, Solazzi M, Fattoretti P. Effect of cognitive training on the expression of brain-derived neurotrophic factor in lymphocytes of mild cognitive impairment patients. *Rejuvenation Res* 2014; 17(2): 235-238.
10. De Sousa OLV, Amaral TF. Three-week nutritional supplementation effect on long-term nutritional status of patients with mild Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 2012; 26(2): 119-123.

11. De Souto Barreto P, Andrieu S, Rolland Y, Vellas B. Physical activity domains and cognitive function over three years in older adults with subjective memory complaints: secondary analysis from the MAPT trial. *Journal of Science & Medicine in Sport* 2018; 21(1): 52-57.
12. Fattoretti P, Malavolta M, Fabbietti P, Papa R, Giacconi R, Costarelli L et al. Oxidative stress in elderly with different cognitive status: my mind project. *J Alzheimers Dis* 2018; 63(4): 1405-1414.
13. Förster S, Buschert VC, Buchholz HG, Teipel SJ, Friese U, Zach C et al. Effects of a 6-month cognitive intervention program on brain metabolism in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011; 25(4): 695-706.
14. Förster S, Buschert VC, Teipel SJ, Friese U, Buchholz HG, Drzezga A et al. Effects of a 6-month cognitive intervention on brain metabolism in patients with amnesic MCI and mild Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011; 26 Suppl 3: 337-348.
15. Fujino T, Yamada T, Asada T, Tsuboi Y, Wakana C, Mawatari S et al. Efficacy and blood plasmalogen changes by oral administration of plasmalogen in patients with mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *EBioMedicine* 2017; 17: 199-205.
16. Gaitan A, Garolera M, Cerulla N, Chico G, Rodriguez-Querol M, Canela-Soler J. Efficacy of an adjunctive computer-based cognitive training program in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a single-blind, randomized clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28(1): 91-99.
17. Hanson AJ, Bayer JL, Baker LD, Cholerton B, VanFossen B, Trittschuh E et al. Differential effects of meal challenges on cognition, metabolism, and biomarkers for apolipoprotein E β 4 carriers and adults with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2015; 48(1): 205-218.
18. Hanson AJ, Bayer-Carter JL, Green PS, Montine TJ, Wilkinson CW, Baker LD et al. Effect of apolipoprotein E genotype and diet on apolipoprotein E lipidation and amyloid peptides: randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2013; 70(8): 972-980.
19. Hohenfeld C, Nellessen N, Dogan I, Kuhn H, Müller C, Papa F et al. Cognitive improvement and brain changes after real-time functional MRI neurofeedback training in healthy elderly and prodromal Alzheimer's disease. *Front Neurol* 2017; 8: 384.
20. Horie NC, Serrao VT, Simon SS, Gascon MR, Dos Santos AX, Zambone MA et al. Cognitive effects of intentional weight loss in elderly obese individuals with mild cognitive impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(3): 1104-1112.
21. Innes KE, Selfe TK, Brundage K, Montgomery C, Wen S, Kandati S et al. Effects of meditation and music-listening on blood biomarkers of cellular aging and Alzheimer's disease in adults with subjective cognitive decline: an exploratory randomized clinical trial. *J Alzheimers Dis* 2018; 66(3): 947-970.

22. Johari SM, Shahar S, Ng TP, Rajikan R. A preliminary randomized controlled trial of multifaceted educational intervention for mild cognitive impairment among elderly Malays in Kuala Lumpur. *International journal of gerontology* 2014; 8(2): 74-80.
23. Ma F, Li Q, Zhou X, Zhao J, Song A, Li W et al. Effects of folic acid supplementation on cognitive function and A β -related biomarkers in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 2019; 58(1): 345-356.
24. Ma F, Wu T, Zhao J, Han F, Marseglia A, Liu H et al. Effects of 6-month folic acid supplementation on cognitive function and blood biomarkers in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial in China. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71(10): 1376-1383.
25. Ma F, Zhou X, Li Q, Zhao J, Song A, An P et al. Effects of folic acid and vitamin B12, alone and in combination on cognitive function and inflammatory factors in the elderly with mild cognitive impairment: a single-blind experimental design. *Curr Alzheimer Res* 2019; 16(7): 622-632.
26. Masuoka N, Yoshimine C, Hori M, Tanaka M, Asada T, Abe K et al. Effects of anserine/carnosine supplementation on mild cognitive impairment with APOE4. *Nutrients* 2019; 11(7): 1626.
27. Mowszowski L, Hermens DF, Diamond K, Norrie L, Cockayne N, Ward PB et al. Cognitive training enhances pre-attentive neurophysiological responses in older adults 'at risk' of dementia. *J Alzheimers Dis* 2014; 41(4): 1095-1108.
28. Naeini AM, Elmadfa I, Djazayeri A, Barekatin M, Ghazvini MR, Djalali M et al. The effect of antioxidant vitamins E and C on cognitive performance of the elderly with mild cognitive impairment in Isfahan, Iran: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr* 2014; 53(5): 1255-1262.
29. Nagpal R, Neth BJ, Wang S, Craft S, Yadav H. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *EBioMedicine* 2019; 47: 529-542.
30. Ng TKS, Fam J, Feng L, Cheah IK, Tan CT, Nur F et al. Mindfulness improves inflammatory biomarker levels in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Transl Psychiatry* 2020; 10(1): 21.
31. Pereira A, De Mendonca A, Silva D, Guerreiro M, Freeman J, Ellis J. Enhancing prospective memory in mild cognitive impairment: the role of enactment. *J Clin Exp Neuropsychol* 2015; 37(8): 863-877.
32. Quenon L, De Xivry JJ, Hanseeuw B, Ivanoiu A. Investigating associative learning effects in patients with prodromal Alzheimer's disease using the temporal context model. *J Int Neuropsychol Soc* 2015; 21(9): 699-708.
33. Rainey-Smith SR, Gu Y, Gardener SL, Doecke JD, Villemagne VL, Brown BM et al. Mediterranean diet adherence and rate of cerebral A β -amyloid accumulation: data from the Australian imaging, biomarkers and lifestyle study of ageing. *Transl Psychiatry* 2018; 8(1): 238.

34. SanMartin CD, Henriquez M, Chacon C, Ponce DP, Salech F, Rogers NK et al. Vitamin D increases A β 140 plasma levels and protects lymphocytes from oxidative death in mild cognitive impairment patients. *Curr Alzheimer Res* 2018; 15(6): 561-569.
35. Savulich G, Piercy T, Fox C, Suckling J, Rowe JB, O'Brien JT et al. Cognitive training using a novel memory game on an ipad in patients with amnesic Mild Cognitive Impairment (aMCI). *Int J Neuropsychopharmacol* 2017; 20(8): 624-633.
36. Segal SK, Cotman CW, Cahill LF. Exercise-induced noradrenergic activation enhances memory consolidation in both normal aging and patients with amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2012; 32(4): 1011-1018.
37. Serebrovska ZO, Serebrovska TV, Kholin VA, Tumanovska LV, Shysh AM, Pashevin DA et al. Intermittent hypoxia-hyperoxia training improves cognitive function and decreases circulating biomarkers of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a pilot study. *Int J Mol Sci* 2019; 20(21): 5405.
38. Small GW, Siddarth P, Li Z, Miller KJ, Ercoli L, Emerson ND et al. Memory and brain amyloid and tau effects of a bioavailable form of curcumin in non-demented adults: a double-blind, placebo-controlled 18-month trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018; 26(3): 266-277.
39. Sungkarat S, Boripuntakul S, Kumfu S, Lord SR, Chattipakorn N. Tai Chi improves cognition and plasma BDNF in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2018; 32(2): 142-149.
40. Suo C, Singh MF, Gates N, Wen W, Sachdev P, Brodaty H et al. Therapeutically relevant structural and functional mechanisms triggered by physical and cognitive exercise. *Mol Psychiatry* 2016; 21(11): 1633-1642.
41. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K et al. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One* 2013; 8(4): e61483.
42. Tsai CL, Pai MC, Ukropec J, Ukropcova B. Distinctive effects of aerobic and resistance exercise modes on neurocognitive and biochemical changes in individuals with mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res* 2019; 16(4): 316-332.
43. Tsai CL, Ukropec J, Ukropcova B, Pai MC. An acute bout of aerobic or strength exercise specifically modifies circulating exerkine levels and neurocognitive functions in elderly individuals with mild cognitive impairment. *Neuroimage Clin* 2018; 17: 272-284.
44. Venkatraman VK, Sanderson A, Cox KL, Ellis KA, Steward C, Phal PM et al. Effect of a 24-month physical activity program on brain changes in older adults at risk of Alzheimer's disease: the AIBL active trial. *Neurobiol Aging* 2020; 89: 132-141.
45. Wall K, Stark J, Schillaci A, Saulnier ET, McLaren E, Striegnitz K et al. The enhanced interactive Physical and Cognitive Exercise System (iPACESTM v2.0): pilot clinical trial of an in-home ipad-based neuro-exergame for mild cognitive impairment (MCI). *J Clin Med* 2018; 7(9): 249.

46. Westerberg CE, Lundgren EM, Florczak SM, Mesulam MM, Weintraub S, Zee PC et al. Sleep influences the severity of memory disruption in amnesic mild cognitive impairment: results from sleep self-assessment and continuous activity monitoring. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010; 24(4): 325-333.

47. Zhang YP, Lou Y, Hu J, Miao R, Ma F. DHA supplementation improves cognitive function via enhancing A β -mediated autophagy in Chinese elderly with mild cognitive impairment: a randomised placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(4): 382-388.

Nicht E2

1. Baker JE, Lim YY, Jaeger J, Ames D, Lautenschlager NT, Robertson J et al. Episodic memory and learning dysfunction over an 18-month period in preclinical and prodromal Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2018; 65(3): 977-988.

2. Matsuyama K, Yamamoto Y, Sora I. Effect of Feru-guard 100M on amyloid-beta deposition in individuals with mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics* 2020; 20(5): 726-736.

3. Sperling RA, Rentz DM, Johnson KA, Karlawish J, Donohue M, Salmon DP et al. The A4 study: stopping AD before symptoms begin? *Sci Transl Med* 2014; 6(228): 228fs213.

Nicht E4

1. Cox KL, Cyarto EV, Ellis KA, Ames D, Desmond P, Phal P et al. A randomized controlled trial of adherence to a 24-month home-based physical activity program and the health benefits for older adults at risk of Alzheimer's disease: the AIBL active-study. *J Alzheimers Dis* 2019; 70(s1): S187-205.

2. Scheltens NME, Briels CT, Yaqub M, Barkhof F, Boellaard R, Van der Flier WM et al. Exploring effects of Souvenaid on cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)* 2019; 5: 492-500.

Nicht E5

1. Kim JW, Byun MS, Yi D, Lee JH, Jeon SY, Jung G et al. Coffee intake and decreased amyloid pathology in human brain. *Transl Psychiatry* 2019; 9(1): 270.

2. Samadi M, Moradi S, Moradinazar M, Mostafai R, Pasdar Y. Dietary pattern in relation to the risk of Alzheimer's disease: a systematic review. *Neurol Sci* 2019; 40(10): 2031-2043.

3. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, Knopman DS, Machulda M, Lowe VJ et al. Effect of intellectual enrichment on AD biomarker trajectories: longitudinal imaging study. *Neurology* 2016; 86(12): 1128-1135.

4. Yurko-Mauro K. Cognitive and cardiovascular benefits of docosahexaenoic acid in aging and cognitive decline. *Curr Alzheimer Res* 2010; 7(3): 190-196.

Nicht E7

1. Tzekaki EE, Tsolaki M, Pantazaki AA, Geromichalos G, Lazarou E, Kozori M et al. Administration of the extra virgin olive oil (EVOO) in mild cognitive impairment (MCI) patients as a therapy for preventing the progress to AD. *Hell J Nucl Med* 2019; 22(Suppl 2): 181.

Anhang A – Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt

Tabelle 13: Körperliche Interventionen – CVLT-II Total Score

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Tarumi 2019	unklar	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat

CVLT-II: California Verbal Learning Test – Second Edition; ITT: Intention to treat

Tabelle 14: Körperliche Interventionen – CVLT-II Long delayed free Recall Score

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Tarumi 2019	unklar	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat

CVLT-II: California Verbal Learning Test – Second Edition; ITT: Intention to treat

Tabelle 15: Körperliche Interventionen – D-KEFS Trail Making Test Score

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Tarumi 2019	unklar	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat

D-KEFS: Delis-Kaplan Executive Function System; ITT: Intention to treat

Tabelle 16: Körperliche Interventionen – D-KEFS Color-word Inhibition Score

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Tarumi 2019	unklar	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat

D-KEFS: Delis-Kaplan Executive Function System; ITT: Intention to treat

Tabelle 17: Körperliche Interventionen – D-KEFS Letter Fluency Score

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Tarumi 2019	unklar	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat
D-KEFS: Delis-Kaplan Executive Function System; ITT: Intention to treat						

Tabelle 18: Körperliche Interventionen – D-KEFS Category Fluency Score

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Tarumi 2019	unklar	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat
D-KEFS: Delis-Kaplan Executive Function System; ITT: Intention to treat						

Tabelle 19: Ernährungsinterventionen – zusammengesetzter kognitiver Endpunkt

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Delrieu 2019	adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 20: Multimodale Therapien – zusammengesetzter kognitiver Endpunkt

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Delrieu 2019	adäquat	nicht adäquat	nicht adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 21: Körperliche Interventionen – mittlere kortikale 18F-Florbetapir-Aufnahme

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Tarumi 2019	unklar	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 22: Körperliche Interventionen – 18F-Florbetapir-Aufnahme des Precuneus

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Tarumi 2019	unklar	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat
ITT: Intention to treat						

Anhang B – Übersicht über Autorenanfragen

Tabelle 23: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Reijs 2017	▪ Anfrage zu Subgruppenanalysen, bei denen der Effekt von körperlichen und kognitiven Interventionen bei Personen mit MCI mit abnormalen Tau- und / oder Amyloidkonzentrationen untersucht wurde	nein	▪ entfällt
Soininen 2017	▪ Anfrage zu Subgruppenanalyse für Personen mit prodromaler Alzheimerkrankheit, deren Diagnose mit einer Liquoranalyse gestellt wurde und die abnormale Amyloid-Scan-Ergebnisse aufwiesen	nein	▪ entfällt

Anhang C – Suchstrategien

C.1 – Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. Pubmed

Suchoberfläche: NLM

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [23] – High specificity strategy

#	Searches
1	Prodromal Alzheimer
2	Mild Cognitive Impairment
3	MCI
4	nondemented
5	positive AND (amyloid OR alzheimer)
6	(#2 OR #3 OR #4) AND #5
7	#1 OR #6
8	"The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] OR search[tiab] OR MEDLINE[tiab] OR systematic review[tiab] OR "meta-analysis"[pt:noexp]
9	#7 AND #8
10	#9 AND (english[LA] OR german[LA])
11	#10 AND (2015:2020[DP])

2. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	Prodromal Alzheimer
2	Mild Cognitive Impairment
3	MCI
4	#3 OR #2
5	positive AND (amyloid OR alzheimer)
6	#5 AND #4
7	#6 OR #1

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to August Week 4 2020
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to September 08, 2020

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [24] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Alzheimer Disease/
2	Prodromal Symptoms/
3	and/1-2
4	((prodromal* or lower* or mild* or sporadic*) adj1 alzheimer*).ti,ab.
5	or/3-4
6	*Brain/me
7	exp Cognition Disorders/
8	*Alzheimer Disease/pc
9	or/6-8
10	Amyloid beta-Peptides/
11	and/9-10
12	((mild cognitive impairment or nondemented* or non-demented) and (biomarker* or amyloid*)).ti,ab.
13	((AD or alzheimer*) adj3 risk?) and (amyloid* or biomarker*)).ti,ab.
14	or/11-13
15	or/5,14
16	Randomized Controlled Trial.pt.
17	Controlled Clinical Trial.pt.
18	(randomized or placebo or randomly).ab.
19	Clinical Trials as Topic/
20	trial.ti.
21	or/16-20
22	exp Animals/ not Humans/
23	21 not 22
24	and/15,23
25	24 not (comment or editorial).pt.
26	25 and (english or german).lg.
27	26 and 2010:3000.(dt).

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process & Other Non-Indexed Citations
September 08, 2020

#	Searches
1	((prodomeral* or lower* or mild* or sporadic*) adj1 alzheimer*).ti,ab.
2	((mild cognitive impairment or nondemented* or non-demented) and (biomarker* or amyloid*)).ti,ab.
3	(((AD or alzheimer*) adj5 risk?) and (amyloid* or biomarker*)).ti,ab.
4	or/1-3
5	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
6	trial.ti.
7	or/5-6
8	and/4,7
9	8 not (comment or editorial).pt.
10	9 and (english or german).lg.
11	10 and 2010:3000.(dt).
12	remove duplicates from 11

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to September 21, 2020

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Vergleichende non RCTs: Search filter with best specificity for controlled NRS (Ovid MEDLINE, adapted from PubMed) [25]

#	Searches
1	((prodromal* or lower* or sporadic*) adj1 alzheimer*).ti,ab.
2	((mild cognitive impairment or nondemented* or non-demented) and amyloid*).ti,ab.
3	(((AD or alzheimer*) adj3 risk?) and amyloid*).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or comparative study/
6	((control and study) or program).mp.
7	or/5-6
8	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
9	hi.fs. or case report.mp.
10	or/8-9
11	7 not 10
12	and/4,11
13	12 and (english or german).lg.
14	13 and 2010:3000.(dt).

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 9 of 12, September 2020

ID	Search
#1	[mh ^"Alzheimer Disease"]
#2	[mh ^"Prodromal Symptoms"]
#3	#1 and #2
#4	((prodromal* or lower* or mild* or sporadic*) NEAR/1 alzheimer*):ti,ab
#5	#3 or #4
#6	[mh ^"Brain"[mj]/ME]
#7	[mh "Cognition Disorders"]
#8	[mh ^"Alzheimer Disease"[mj]/PC]
#9	#6 or #7 or #8
#10	[mh ^"Amyloid beta-Peptides"]
#11	#9 and #10
#12	((mild cognitive impairment or nondemented* or non-demented*) and (biomarker* or amyloid*)):ti,ab
#13	((AD or alzheimer*) NEAR/3 risk?) and (amyloid* or biomarker*)):ti,ab
#14	#11 or #12 or #13
#15	#14 not (*clinicaltrials*.gov* OR *who*.trialsearch* OR *clinicaltrialsregister*.eu* OR *anzctr*.org*.au* OR *trialregister*.nl* OR *irct*.ir* OR *isrctn*.org* OR *controlled-trials*.com* OR *drks*.de*):so
#16	#15 with Publication Year from 2010 to 2020, in Trials

C.2 – Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(amyloid OR biomarker) AND (mild cognitive impairment OR nondemented) OR (AREA[ConditionSearch] mild alzheimer) OR prodromal alzheimer AND AREA[ResultsFirstSubmitDate] NOT MISSING

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
mild alzheimer* OR mild cognitive impairment AND amyloid OR mild cognitive impairment AND biomarker OR nondemented AND amyloid OR nondemented AND biomarker OR prodromal alzheimer*